



北海道公立大学法人  
**札幌医科大学**  
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	IL-10+ T follicular regulatory cells are associated with the pathogenesis of IgG4-related disease (IL-10 産生濾胞制御性 T 細胞は IgG4 関連疾患の病態形成に関与する)
Author(s) 著 者	伊藤, 史恵
Degree number 学位記番号	甲第 3062 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2019-3-31
Original Article 原著論文	Immunology Letters.2019, [in press]
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Author Edition

## 学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲 第 3062 号	氏 名	伊 藤 史 恵
<p>論文題名</p> <p>IL-10+ T follicular regulatory cells are associated with the pathogenesis of IgG4-related disease (IL-10 産生濾胞制御性 T 細胞は IgG4 関連疾患の病態形成に関与する)</p> <p>【研究目的】</p> <p>IgG4 関連疾患は血清 IgG4 の上昇、病変部組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とする全身性疾患である。高齢者に多く発症することから加齢がリスクファクターになると考えられているが、IgG4 関連疾患の病因と免疫の加齢性変化との関係は不明である。そこで今回我々は、CD4 陽性 T 細胞サブセットの 1 つである濾胞制御性 T (Tfr) 細胞に着目し、Tfr 細胞の加齢に伴う機能的変化や IgG4 関連疾患の病態形成における役割を解明することを目的として検討を行った。</p> <p>【研究方法】</p> <p>IgG4 関連疾患患者と健常者の血液、手術で得られた組織検体からリンパ球を分離し、フローサイトメトリーで濾胞ヘルパー T (Tfh) 細胞、Tfr 細胞の解析を行った。さらに、セルソーターで Tfh 細胞、Tfr 細胞、B 細胞を単離し、共培養を行い、ELISA 法で培養上清中 IgG 濃度を測定した。また、Tfr 細胞関連遺伝子の発現を qRT-PCR で測定した。</p> <p>【研究成績及び考察】</p> <p>血液、組織検体ともに IgG4 関連疾患患者で健常者と比較して Tfr 細胞の割合が増加していた。特に血液中の IL-10 産生 Tfr 細胞の割合は IgG4 関連疾患患者において同年代の健常者より増加していた。また、IgG4 関連疾患患者における血液中の Tfr 細胞の割合は IgG4、IgG4/IgG、罹患臓器数といった臨床的パラメータと正の相関を認めた。健常者では加齢に伴って活性化 Tfh 細胞の割合は減少する一方、Tfr 細胞の割合は増加するもののその抑制能は低下していた。そのメカニズムとして加齢に伴う Tfr 細胞の IL-10 産生能の低下が考えられた。</p> <p>【結論】</p> <p>IL-10 産生 Tfr 細胞の増加に示されるような生理的な加齢性変化から逸脱した免疫系の</p>			

異常が IgG4 関連疾患の病態の背景に存在していた。Tfr 細胞と活性化 Tfh 細胞の加齢性変化を制御することは、IgG4 関連疾患の治療のみならず、ワクチン抗体価をより効率的に上昇させるための新規治療戦略に繋がる可能性を秘めている。

## 論文審査の要旨及び担当者

(平成 31 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 3062 号	氏 名	伊藤 史恵
論文審査 担 当 者	主査 教授 高野 賢一	副査 教授 高橋 裕樹	
	副査 教授 一宮 慎吾	委員 教授 小島 隆	

論文題名	<p>IL-10<sup>+</sup> T follicular regulatory cells are associated with the pathogenesis of IgG4-related disease            (IL-10 産生濾胞制御性 T 細胞は IgG4 関連疾患の病態形成に関与する)</p>
<p>結果の要旨</p> <p>本研究では CD4 陽性 T 細胞サブセットの 1 つである濾胞制御性 T (Tfr) 細胞に着目し、Tfr 細胞の加齢に伴う機能的変化や IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病態形成における役割について検討を行った。Tfr 細胞は IgG4-RD 患者で増加しており、その割合は IgG4、IgG4/IgG、罹患臓器数といった臨床的パラメータと相関関係を認めた。また、IgG4-RD 患者では Tfr 細胞や活性化 Tfh 細胞が増加し、同年代の健常者より血液中の IL-10 陽性 Tfr 細胞数が増加していた。これらの結果から Tfr 細胞は IgG4-RD の病態形成に関与している可能性が考えられ、IL-10 陽性 Tfr 細胞の増加に示されるような生理的な加齢性変化から逸脱した免疫系の異常が IgG4-RD の病態の背景に存在しており、Tfr 細胞の加齢性変化を制御することは、IgG4-RD の新規治療法のみならず、ワクチン抗体価をより効率的に上昇させるための薬剤の開発に繋がる可能性がある。</p> <p>以上より博士の学位授与に値すると審査委員全員に認められた。</p>	